

PCT/EP 9269456
9269456

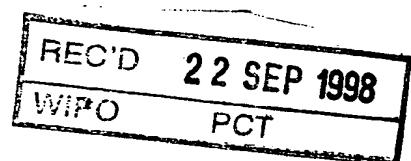
Mod. C.E. - 14-7

MODULARIO
I.C.A. - 101



MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



INV. IND. S

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. FI97 A 000184

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

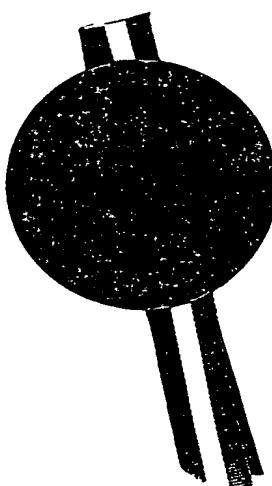
*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, il 15 settembre 1998

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Donna Maria Luisa FOCA

Maria Luisa Foca



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA FI/97/A/184

REG. A

DATA DI DEPOSITO 30/07/1997

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO 11/11/1997

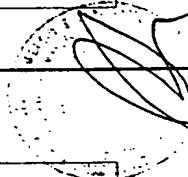
D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche contenenti Vitamina D e calcio, loro preparazione ed uso terapeutico.

000184 30110697

L. RIASSUNTO

E' descritta una composizione farmaceutica contenente Vitamina D e calcio comprendente un agente legante scelto nel gruppo costituito da glicole propilenico, polietilenglicoli a basso peso molecolare, paraffina liquida o olio di silicone utile per il trattamento della deficienza nutrizionale di calcio e Vitamina D nell'anziano.



M. DISEGNO

000184 SOLUG97

Domanda di brevetto di Invenzione Industriale dal
titolo:

Composizioni farmaceutiche contenenti Vitamina D e
calcio, loro preparazione ed uso terapeutico.

a nome di: A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE Srl

con sede in: FIRENZE

Inventori: VALLERI Maurizio, TOSETTI Alessandro

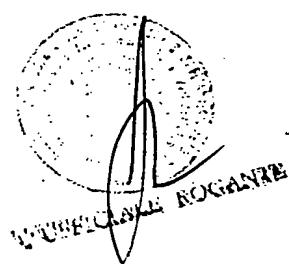
Depositata il: con il n°:

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a composizioni
farmaceutiche contenenti Vitamina D ed un sale di
calcio, al procedimento per la loro preparazione ed
al loro impiego nella cura delle forme patologiche
che implicano la perdita di massa ossea nell'anziano,
quali l'osteoporosi, e la prevenzione di malattie
legate al metabolismo del calcio nell'anziano, quali
le fratture del femore prossimale e delle altre
fratture non vertebrali.

Stato dell'arte

L'uso di Vitamina D e sali di calcio, separatamente
od in associazione fra loro, per varie patologie fra
cui quelle concernenti il metabolismo del calcio
negli anziani, è già documentato nello stato



dell'arte; ad esempio in FR 2724844 si rivendica una associazione terapeutica vitamina D sali/di calcio contro l'osteoporosi.

Tuttavia le formulazioni farmaceutiche a base di Vitamina D e calcio oggi esistenti presentano ancora vari problemi che non le rendono totalmente accettabili.

I problemi da affrontare per le composizioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione sono stati, in particolare:

- a) omogeneità di distribuzione della Vitamina D3 nella miscela finale;
 - b) le proprietà di flusso della polvere del sale di calcio usato,
- e, quando presente:
- c) la velocità di ricostituzione della sospensione estemporanea.

Infatti per la preparazione di queste formulazioni si utilizza normalmente la Vitamina D nella forma detta "ricoperta" in quanto questa presenta maggiore stabilità rispetto alla forma pura cristallina.

Tale forma presenta però lo svantaggio di essere in piccoli granuli altamente densi e scorrevoli il che rende più problematica la distribuzione all'interno della miscela finale già di per sé complessa dato

l'esiguo dosaggio della vitamina in esame in confronto agli altri costituenti delle composizioni farmaceutiche oggetto del presente brevetto.

Inoltre il sale di calcio impiegato per questo tipo di preparazioni viene normalmente sottoposto ad un processo di granulazione (ad umido o a secco) per superare i problemi posti dalle scarse proprietà di flusso da esso presentate nella sua forma più comune di polvere fine che lo rendono inadatto alla lavorazione con le comuni macchine produttive ad alta velocità. Tuttavia i granuli (anche quelli ottenuti con gli eccipienti specifici per favorire la disgregazione) presentano una scarsa velocità di disgregazione che è invece altamente desiderata, per la forma farmaceutica in bustina, sia per garantire una buona biodisponibilità sia per ottenere una sospensione estemporanea in cui il sale risulti finemente suddiviso in modo da ridurre la velocità di sedimentazione della sospensione ed eliminare l'effetto "sabbia" che si avverte quando si assumono sospensioni granulari di questo tipo.

E' evidente quindi la necessità di poter disporre di nuove formulazioni farmaceutiche contenenti un'associazione vitamina D/calcio che comportino un forte dosaggio di calcio miscelato in modo omogeneo



con dosi molto basse di vitamina D, che abbiano una buona stabilità, che siano altamente biodisponibili, che siano adatte ad essere lavorate con macchine produttive ad alta velocità e che risultino gradite al paziente.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La composizione farmaceutica secondo l'invenzione consente di superare i problemi suddetti grazie ad una "granulazione" del sale di calcio in presenza di un glicole (per formulazioni che prevedono la successiva disgregazione in acqua) o (nel caso di formulazioni farmaceutiche che non ne prevedono la successiva disgregazione) con paraffina liquida o olio di silicone.

Il trattamento del sale di calcio con un glicole, consente di ottenere sorprendentemente un triplice effetto favorevole alla formulazione di questo con la Vitamina D:

- a) la distribuzione omogenea e diffusa del glicole sul calcio, come pure sugli altri componenti della formula, sviluppa un comportamento "collante" a carico dei piccoli granuli di vitamina D3 ricoperta. In questo modo si ha un ancoraggio delle particelle della vitamina al sistema permettendone un'omogenea distribuzione.

- b) la granulazione atipica del sale di calcio, con questo agente, modifica le proprietà di flusso, quel tanto che occorre per ottenere una miscela con caratteristiche di scorrevolezza tali da consentirne la lavorazione con macchine ad alta produttività
- c) la suddetta modifica delle proprietà di flusso del sale di calcio, non è però di ostacolo alla sua ridispersione completa, ove questa sia richiesta, una volta ricostituita la sospensione acquosa.

E' inoltre importante l'effetto bagnante espresso dal glicol propilenico sul calcio fosfato. Questo effetto rende l'operazione di ricostituzione più rapida rispetto a quella ottenibile senza il suo impiego.

Secondo l'invenzione i glicoli preferiti per ottenere gli effetti voluti nella granulazione del sale di calcio sono: glicole propilenico, e i polietilenglicoli a basso peso molecolare (da 300 a 1500). Particolarmente preferito è il glicole propilenico. A questo proposito è importante notare che il ben noto sapore acre del glicole propilenico o quello amarognolo dei polietilenglicoli a basso peso molecolare possono essere agevolmente coperti dai comuni eccipienti e dolcificanti senza inficiare la gradevolezza della composizione farmaceutica risultante.

Come agenti leganti per forme farmaceutiche che non devono essere disperse in acqua, sono risultati estremamente utili, e pertanto costituiscono oggetto della presente invenzione, la paraffina liquida e l'olio di silicone. Questi componenti consentono infatti di ottenere lo stesso effetto aggregante dei precedenti eccipienti e un equivalente distribuzione dei principi attivi.

Fra le varie Vitamine D utilizzate per le formulazioni secondo l'invenzione sono preferite la vitamina D3, la vitamina D2 o loro miscele.

Il sale di calcio utilizzato per la presente invenzione è ad esempio scelto nel gruppo costituito da: fosfato, glicerofosfato, carbonato, bicarbonato, lattato, citrato, tartrato, gluconato, cloruro.

Particolarmente preferito è il fosfato di calcio, più in particolare il fosfato tribasico.

Le composizioni farmaceutiche oggetto del presente brevetto comprendono inoltre gli usuali agenti bagnanti (ad esempio: saccarosio palmitato); fluidificanti (come silice colloidale); sospendenti (come cellulosa, carbossimetilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa); correttori organolettici (come sostanze aromatizzanti, acido citrico); dolcificanti (come: mannitololo, sorbitolo, sali di

saccarina; aspartame, ecc.); coloranti (come: E110).

Esempi non limitativi della presente invenzione sono i seguenti:

Esempio 1

Lotto per 6000 bustine.

Il saccarosio palmitato, l'acido citrico e la saccarina sodica sono setacciati con rete di luce maglia pari a 0,5 mm.

Il glicol propilenico è distribuito sopra il calcio fosfato in granulatore rotante ad alta velocità impostando i seguenti parametri di processo:

2 min. con impeller a 80 r.p.m. e chopper spento seguiti da 2 min. con impeller a 160 r.p.m. e chopper a 1500 r.p.m.

La silice colloidale, il 25% della mannite prevista, l'acido citrico, la saccarina sodica sono aggiunte alla miscela.

Si miscela per 6 min. con impeller a 80 r.p.m. e chopper a 1500 r.p.m. fino ad ottenere una composizione omogenea.

Si prepara a parte, in miscelatore a cubo con velocità di 25 r.p.m. per 15 min., una premiscela costituita da: saccarosio palmitato, cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa, aroma limone, E110, la parte restante della mannite e la



vitamina D3.

La miscela così ottenuta è trasferita nel granulatore e miscelata al resto della preparazione secondo i seguenti parametri:

1 min. con impeller a 140 r.p.m. e chopper a 1500 r.p.m. seguiti da 30 sec. con impeller a 140 r.p.m. e chopper spento.

Il granulato così ottenuto è distribuito nelle bustine che risultano pertanto contenere un preparato avente la seguente composizione:

Calcio fosfato tribasico (pari a 1200 mg Ca ⁺⁺)	3,100 g
Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g (pari a 800 U.I.)	0,008 g
Glicol propilenico	0,800 g
E110	0,002 g
Silice colloidale	0,120 g
Aroma limone	0,100 g
Cellulosa microcristallina + CMC	0,200 g
Saccarina sodica	0,015 g
Ac. citrico anidro	0,165 g
Saccarosio monopalmitato	0,120 g
Mannitollo q.b. a	7,000 g

In modo analogo, ma utilizzando polietilene glicole al posto del glicole propilenico, si possono

preparare bustine contenenti un preparato avente la seguente composizione:

Calcio fosfato tribasico	3,100 g
(pari a 1200 mg Ca ⁺⁺).	
Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g	0,008 g
(pari a 800 U.I.)	
Polietilenglicole 400	0,800 g
E110	0,002 g
Silice colloidale	0,120 g
Aroma limone	0,100 g.
Cellulosa microcristallina + CMC	0,200 g
Saccarina sodica	0,015 g
Ac. citrico anidro	0,165 g
Saccarosio monopalmitato	0,120 g
Mannitolo	q.b. a 7,000 g

Esempio 2 (Compresse)

Preparazione per 20.000 compresse.

La paraffina liquida è distribuita sopra il calcio fosfato in granulatore rotante ad alta velocità , impostando i seguenti parametri di processo:

2 min. con impeller a 80 r.p.m. e chopper spento seguiti da 2 min. con impeller a 160 r.p.m. e chopper a 1500 r.p.m.

La silice colloidale, la carbossimetilcellulosa, la saccarina sodica e l'aroma arancio sono setacciate

con rete di luce maglia di 0,5 mm.

Ai componenti suddetti viene aggiunta la vitamina D3 e si miscela con miscelatore a cubo con velocità di 25 r.p.m. per 5 min.

Si aggiunge ancora il sorbitolo e si miscela nel miscelatore a cubo per 10 min. a 25 r.p.m.

Si trasferisce questa premiscela nel granulatore e si miscela al resto della preparazione con i seguenti parametri di processo:

1 min. con impeller a 140 r.p.m. e chopper a 1500 r.p.m. seguiti da 30 sec. con impeller a 140 r.p.m. e chopper spento.

Si comprime il granulato al peso richiesto ottenendo le compresse aventi la seguente composizione:

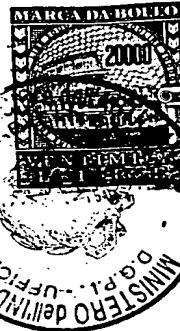
Calcio fosfato tribasico	3,100 g
(pari a 1200 mg Ca ⁺⁺)	
Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g	0,008 g
(pari a 800 U.I.)	
Paraffina liquida	0,500 g
Carbossimetilcellulosa sodica	0,050 g
Saccarina sodica	0,015 g
Aroma arancio	0,100 g
Sorbitolo q.b. a	4,400 g

In modo analogo, utilizzando olio al silicone al posto della paraffina liquida, si possono ottenere

comprese aventi la seguente composizione:

Calcio fosfato tribasico	3,100 g
(pari a 1200 mg Ca ⁺⁺)	
Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g	0,008 g
(pari a 800 U.I.)	
Olio di silicone	0,500 g
Carbossimetilcellulosa sodica	0,050 g
Saccarina sodica	0,015 g
Aroma arancio	0,100 g
Sorbitolo	q.b. a 4,400 g

Le composizioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione sono state realizzate al fine di essere utilizzate nel trattamento della deficienza nutrizionale di calcio e vitamina D nell' anziano per ridurre la perdita ossea correlata all' età e prevenire le fratture del femore prossimali e le altre fratture non vertebrali. Tali composizioni farmaceutiche possono essere utilizzate anche per prevenire l' osteoporosi indotta da trattamento cronico con corticosteroidi.



RIVENDICAZIONI

- 1) Una composizione farmaceutica contenente la vitamina D associata ad un sale di calcio caratterizzata dal fatto che essa comprende un agente legante scelto nel gruppo costituito da glicole propilenico, polietilenglicoli a basso peso molecolare, paraffina liquida o olio di silicone.
- 2) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il calcio impiegato è sotto forma di sale scelto nel gruppo costituito da: fosfato, glicerofosfato, carbonato, bicarbonato, lattato, citrato, tartrato, gluconato, cloruro.
- 3) Una composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni 1 e 2 in cui il sale di calcio è il fosfato di calcio.
- 4) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui la Vitamina D utilizzata è la vitamina D2 (o ergocalciferolo), la vitamina D3 (o colecalciferolo) o una loro miscela.
- 5) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4 in cui la vitamina utilizzata è la Vitamina D3.
- 6) Una composizione farmaceutica (bustina) secondo la rivendicazione 1 contenente glicol propilenico o un polietilenglicol con basso peso molecolare compreso

fra 300 e 1500.

7) Una composizione farmaceutica (compressa) secondo la rivendicazione 1 contenente paraffina liquida o olio di silicone.

8) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 caratterizzata come segue:

Calcio fosfato tribasico 3,100 g

(pari a 1200 mg Ca⁺⁺)

Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g 0,008 g

(pari a 800 U.I.)

Glicol propilenico 0,800 g

E110 0,002 g

Silice colloidale 0,120 g

Aroma limone 0,100 g

Cellulosa microcristallina + CMC 0,200 g

Saccarina sodica 0,015 g

Ac. citrico anidro 0,165 g

Saccarosio monopalmitato 0,120 g

Mannitolo q.b. a 7,000 g

9) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 caratterizzata come segue:

Calcio fosfato tribasico 3,100 g

(pari a 1200 mg Ca⁺⁺)

Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g 0,008 g

(pari a 800 U.I.)

Polietilenglicole 400		0,800 g
E110		0,002 g
Silice colloidale		0,120 g
Aroma limone		0,100 g
Cellulosa microcristallina + CMC		0,200 g
Saccarina sodica		0,015 g
Ac. citrico anidro		0,165 g
Saccarosio monopalmitato		0,120 g
Mannitolo	q.b. a	7,000 g
10) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 7 corrispondente alla seguente composizione:		

Calcio fosfato tribasico (pari a 1200 mg Ca ⁺⁺)		3,100 g
Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g (pari a 800 U.I.)		0,008 g
Paraffina liquida		0,500 g
Carbossimetilcellulosa sodica		0,050 g
Saccarina sodica		0,015 g
Aroma arancio		0,100 g
Sorbitolo	q.b. a	4,400 g
11) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 7 corrispondente alla seguente composizione:		
Calcio fosfato tribasico		3,100 g

(pari a 1200 mg Ca⁺⁺)

Colecalciferolo (Vit.D3) 100000 UI/g 0,008 g

(pari a 800 U.I.)

Olio di silicone 0,500 g

Carbossimetilcellulosa sodica 0,050 g

Saccarina sodica 0,015 g

Aroma arancio 0,100 g

Sorbitolo q.b. a 4,400 g

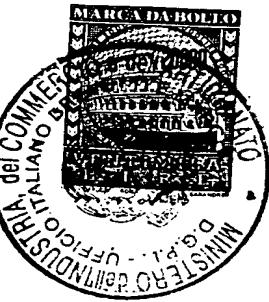
12) Processo per la preparazione di una composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni 1 e 6 caratterizzato dai seguenti passaggi:

a) distribuire sopra il sale di calcio, in granulatore rotante ad alta velocità, l' agente legante, rappresentato da glicole propilenico o da polietilenglicoli a basso peso molecolare;

b) aggiungere la silice colloidale, il 25% circa della mannite, l' acido citrico, la saccarina sodica e miscelare per il tempo necessario alla velocità appropriata;

c) aggiungere la miscela, preparata a parte, costituita da saccarosio palmitato, agente sospendente, aromatizzante, colorante, la parte restante della mannite e la vitamina D3, e miscelare al resto della preparazione;

d) ripartire il granulato così ottenuto in bustine.



13) Processo per la preparazione di una composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni 1 e 7 caratterizzato dai seguenti passaggi:

a) distribuire sopra il sale di calcio , in granulatore rotante ad alta velocità, l' agente legante, rappresentato da paraffina liquida od olio di silicone;

b) aggiungere in sequenza, ad una miscela di silice colloidale, carbossimetilcellulosa e saccarina sodica setacciate preventivamente, la Vitamina D3 ed il sorbitolo, miscelando con cura prima di ogni nuova aggiunta; e versare il tutto nel granulatore rotante miscelando per il tempo necessario ed alla velocità stabilita;

c) comprimere il granulato al peso richiesto ottenendo le compresse volute.

14) Composizione secondo la rivendicazione 1 per uso nel trattamento della deficienza nutrizionale di calcio e vitamina D nell' anziano, per ridurre la perdita ossea età-correlata e prevenire le fratture del femore e le altre fratture non vertebrali.

15) Composizione secondo la rivendicazione 1 per uso nella prevenzione dell' osteoporosi indotta dal trattamento corticosteroide.

16) Metodo per il trattamento della deficienza

nutrizionale di calcio e vitamina D nell' anziano,
per ridurre la perdita ossea età-correlata e
prevenire le fratture del femore e le altre fratture
non vertebrali in cui si somministrano al paziente
quantità terapeuticamente efficaci di una
composizione secondo la rivendicazione 1.

17) Metodo secondo la rivendicazione 16 per la
prevenzione dell' osteoporosi indotta dal trattamento
corticosteroide.

Firenze, 29 Luglio 1997

p. A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE Srl

Il Mandatario

Livio Brighenti

Dr. Livio Brighenti

della NOTARBARTOLO & GERVASI SpA

